

肿瘤标志物 ESM-1 MMP-2 和 MMP-9 鉴别良恶性胸腔积液的临床意义

刘清峰, 吴伟东, 古佳升, 桃卓嫣

基金项目: 广州市科技计划项目(编号:201604020063,201902010003)

作者单位: 510220 广东,暨南大学附属广州红十字会医院心胸外科

作者简介: 刘清峰(1994-),男,在读硕士研究生,研究方向:肺癌机制研究。E-mail:lqf454576@163.com

通信作者: 吴伟东(1967-),男,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肺癌机制研究。E-mail:william0406@163.com

【摘要】目的 探讨肿瘤标志物内皮细胞特异因子-1(ESM-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)鉴别良恶性胸腔积液的临床意义。**方法** 选择2018年1月至2019年3月暨南大学附属广州红十字会医院心胸外科收治的胸腔积液患者99例,其中恶性胸腔积液患者53例(恶性胸腔积液组),良性胸腔积液患者46例(良性胸腔积液组)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者胸腔积液中ESM-1、MMP-2和MMP-9的水平。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析ESM-1、MMP-2和MMP-9鉴别良恶性胸腔积液的诊断效能。**结果** 恶性胸腔积液组胸腔积液ESM-1、MMP-2和MMP-9水平显著高于良性胸腔积液组($P < 0.05$)。恶性胸腔积液患者的病理类型、T分期与胸腔积液ESM-1、MMP-2、MMP-9的水平存在显著关联($P < 0.05$);远隔器官转移情况与MMP-2、MMP-9水平存在显著关联($P < 0.05$),而与ESM-1关联性不显著($P > 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,ESM-1、MMP-2和MMP-9均具有鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值($P < 0.05$),其截断值分别为40.110 ng/ml、446.690 ng/ml和145.560 ng/ml。将ESM-1、MMP-2和MMP-9进行联合诊断,结果显示,MMP-2 + MMP-9组合获得的灵敏度最高(96.2%),MMP-2 + ESM-1组合获得的特异度最高(89.1%),而ESM-1 + MMP-2 + MMP-9组合的诊断效能最优($AUC = 0.928$)。**结论** 恶性胸腔积液中ESM-1、MMP-2和MMP-9表达水平显著增高,可作为鉴别良恶性胸腔积液的指标,三者联合诊断效能更优。

【关键词】 胸腔积液; 内皮细胞特异因子-1; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9; 鉴别诊断

【中图分类号】 R 561 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)10-1027-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.16

Clinical significances of tumor markers ESM-1, MMP-2 and MMP-9 in differentiating benign and malignant pleural effusions LIU Qing-feng, WU Wei-dong, GU Jia-sheng, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangdong 510220, China

【Abstract】Objective To explore the clinical significances of tumor markers endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in differentiating benign and malignant pleural effusions. **Methods** Ninety-nine pleural effusion patients admitted to the Department of Cardiothoracic Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University from January 2018 to March 2019 were selected, including 53 patients with malignant pleural effusion (malignant pleural effusion group) and 46 patients with benign pleural effusion (benign pleural effusion group). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of ESM-1, MMP-2 and MMP-9 in the patients' pleural effusion. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of ESM-1, MMP-2 and MMP-9 in differentiating benign and malignant pleural effusions. **Results** The levels of ESM-1, MMP-2 and MMP-9 in pleural effusion in the malignant pleural effusion group were significantly higher than those in the benign pleural effusion group ($P < 0.05$). The pathological type and T stage of patients with malignant pleural effusion were significantly correlated with the levels of ESM-1, MMP-2, and MMP-9 in pleural effusion ($P < 0.05$). The metastasis of distant organs had a significant relationship with the levels of MMP-2 and MMP-9 ($P < 0.05$), but did not have a significant relationship with the level of ESM-1 ($P > 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that ESM-1, MMP-2 and MMP-9 had diagnostic value in differentiating

benign and malignant pleural effusions($P < 0.05$), and their cut-off values were 40.110 ng/ml, 446.690 ng/ml and 145.560 ng/ml, respectively. The results of the combined diagnosis of ESM-1, MMP-2 and MMP-9 showed that the combination of MMP-2 + MMP-9 had the highest sensitivity(96.2%), and the combination of MMP-2 + ESM-1 had the highest specificity(89.1%), and the combination of ESM-1 + MMP-2 + MMP-9 had the best diagnostic performance [area under the curve(AUC) = 0.928]. **Conclusion** The expression levels of ESM-1, MMP-2 and MMP-9 in malignant pleural effusion are significantly increased, which can be used as indicators to differentiate benign from malignant pleural effusions. The combined diagnosis of the three tumor markers is more effective.

[**Key words**] Pleural effusion; Endothelial cell specific molecule-1(ESM-1); Matrix metalloproteinase-2(MMP-2); Matrix metalloproteinase-9(MMP-9); Differential diagnosis

胸腔积液是由于胸膜腔内液体的产生和吸收失衡,致使过多的液体在胸膜腔内聚积形成。临床上多种疾病可导致胸腔积液的生成,其病因不同,治疗方法也不同。尤其是恶性胸腔积液,如果不能及时诊断,可能会延误治疗时机。因此胸腔积液的鉴别诊断对后续的治疗尤为重要,而这也是临床上的一个难点。细胞学检查是目前国内外常用的鉴别方法之一,虽可作为确诊依据,但阳性率较低。近年来,染色体检测、单抗免疫细胞化学染色和端粒酶活性检测的应用使细胞学检查的灵敏度有所增加,但仍不理想^[1-4]。内皮细胞特异因子-1(endothelial cell specific molecule-1,ESM-1)是近些年来发现的一种新型内皮细胞分子,其在肺癌、肾癌、肝癌、胃癌和前列腺癌等肿瘤中呈现高表达,并且对肿瘤的发生发展、血管生成以及转移侵袭等进展过程中起着关键作用^[5-9]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类锌离子依赖的细胞外蛋白水解酶,可降解基底膜,促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移。近年来的研究^[10-12]表明,肿瘤细胞分泌的 MMP-2、MMP-9 在肿瘤血管生成、肿瘤细胞浸润和转移灶形成过程中均起重要作用。本研究旨在通过检测良恶性胸腔积液中 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 的表达水平,探讨其在良恶性胸腔积液鉴别诊断中的应用价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月至 2019 年 3 月暨南大学附属广州红十字会医院心胸外科收治的胸腔积液患者 99 例。其中恶性胸腔积液患者 53 例(恶性胸腔积液组),男 31 例,女 22 例,年龄(47.1 ± 12.5)岁;肺腺癌 36 例,肺鳞癌 17 例;经胸水细胞学病理检查或胸腔镜下病理检查确诊。良性胸腔积液患者 46 例(良性胸腔积液组),男 30 例,女 16 例,年龄(45.6 ± 13.2)岁;结核性胸膜炎患者 30 例,肺炎旁积液患者 12 例,心力衰竭患者 4 例;经胸水常规、生化检查、细胞学检查、临床表现或胸腔镜下病理检

查确诊。排除合并肝、肾及其他感染相关疾病者。本研究已通过医院伦理委员会批准,研究对象知情同意参与。

1.2 样本采集 研究对象在留取胸腔积液标本前均未接受过放化疗、抗结核、抗炎、使用免疫抑制剂等治疗。于入院后在超声引导下常规胸腔穿刺术取胸腔积液 50 ml,立即将样品在 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下以 1 500 r/min 转速离心 10 min,取上清液, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待检。

1.3 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 的检测 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定胸腔积液中 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 的水平。应用 PHOMO 酶标仪(赛默飞世尔 FC)读取吸光度值(optical density value,OD 值),依据标准曲线拟合程度计算待测样品浓度。ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 试剂盒均购自北京晶美有限公司,所有的操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。应用 MedCalc 18.2.1 软件绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,分析各指标鉴别诊断良恶性胸腔积液的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平比较 恶性胸腔积液组胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平均高于良性胸腔积液组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平比较[($\bar{x} \pm s$), ng/ml]

组 别	例数	ESM-1	MMP-2	MMP-9
恶性胸腔积液组	53	57.95 $\pm$ 21.83	523.30 $\pm$ 101.47	210.90 $\pm$ 73.03
良性胸腔积液组	46	30.27 $\pm$ 13.34	350.24 $\pm$ 92.92	119.81 $\pm$ 43.86
t	—	7.471	8.800	7.379
P	—	0.00	0.000	0.000

2.2 不同分层特征下恶性胸腔积液患者胸腔积液

ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平比较 腺癌患者的胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平显著高于鳞癌患者($P < 0.05$)。T 分期为 T₃₋₄ 期患者的胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平显著高于 T₁₋₂ 期患者($P < 0.05$)。有远隔器官转移患者的胸腔积液 MMP-2

和 MMP-9 水平显著高于无远隔器官转移患者($P < 0.05$),但两者 ESM-1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。性别、年龄、吸烟特征与恶性胸腔积液患者的胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平无显著关联($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同分层特征下恶性胸腔积液患者胸腔积液 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 水平比较[($\bar{x} \pm s$), ng/ml]

分层特征	例数	ESM-1	<i>t</i>	<i>P</i>	MMP-2	<i>t</i>	<i>P</i>	MMP-9	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			1.080	0.285		0.323	0.748		0.655	0.515
男	31	60.67 ± 24.56			517.91 ± 97.91			203.05 ± 84.76		
女	22	54.11 ± 17.09			527.13 ± 105.35			216.46 ± 64.33		
年龄			1.238	0.533		1.619	0.112		1.346	0.184
≤60 岁	19	53.01 ± 17.03			493.58 ± 75.50			192.97 ± 76.65		
>60 岁	34	60.71 ± 23.89			539.91 ± 111.00			220.91 ± 70.08		
吸烟			1.324	0.192		0.495	0.623		1.166	0.249
有	29	61.53 ± 24.15			529.62 ± 111.35			221.50 ± 63.36		
无	24	53.62 ± 18.26			515.67 ± 89.84			198.08 ± 82.81		
病理类型			2.227	0.030		2.661	0.010		2.073	0.043
腺癌	36	62.37 ± 23.71			547.42 ± 98.88			224.75 ± 70.39		
鳞癌	17	48.58 ± 13.49			472.24 ± 89.41			181.56 ± 71.75		
T 分期			2.553	0.014		2.421	0.019		2.248	0.029
T ₁₋₂	13	45.18 ± 17.97			466.69 ± 95.55			172.79 ± 77.49		
T ₃₋₄	40	62.10 ± 21.54			541.70 ± 97.48			223.28 ± 67.98		
N 分期			1.453	0.152		0.077	0.939		0.738	0.464
N ₀	11	49.52 ± 15.36			521.18 ± 131.90			196.37 ± 83.52		
N ₁₋₃	42	60.16 ± 22.87			523.86 ± 93.87			214.70 ± 70.65		
远隔器官转移			1.427	0.160		3.005	0.004		3.372	0.001
有	30	61.66 ± 25.36			557.43 ± 97.86			237.93 ± 76.53		
无	23	53.11 ± 15.34			478.78 ± 89.72			175.63 ± 50.86		

2.3 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 鉴别诊断良恶性胸腔积液的效用分析结果 ROC 曲线分析结果显示,ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 均具有鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值($P < 0.05$),其截断值分别为 40.110 ng/ml、446.690 ng/ml 和 145.560 ng/ml。见表 3,图 1。将 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 进行联合诊断,结果显示,MMP-2 + MMP-9 组合获得的灵敏度最高(96.2%),ESM-1 + MMP-2 组合获得的特异度最高(89.1%)。而 ESM-1 + MMP-2 + MMP-9 组合的诊断效能最优($AUC = 0.928$)。见表 4,图 2。

表 3 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 鉴别诊断良恶性胸腔积液的 ROC 曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	截断值 (ng/ml)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i>
ESM-1	0.861(0.777 ~ 0.922)	40.110	84.9	78.3	0.000
MMP-2	0.894(0.816 ~ 0.947)	446.690	77.4	84.8	0.000
MMP-9	0.865(0.781 ~ 0.925)	145.560	83.0	73.9	0.000

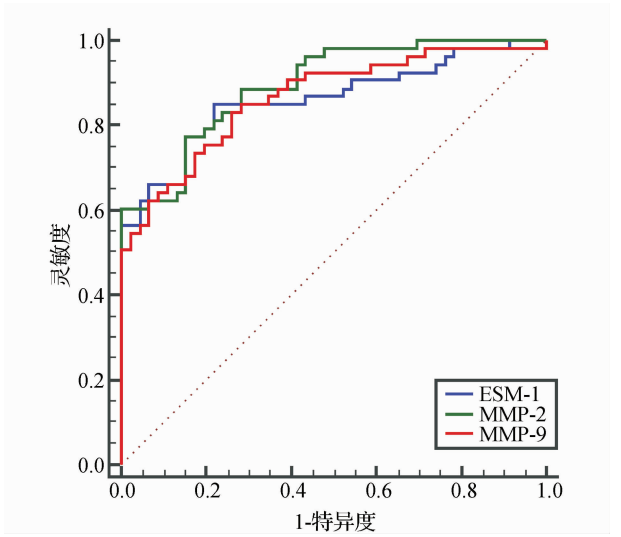


图 1 ESM-1、MMP-2 和 MMP-9 鉴别诊断良恶性胸腔积液的 ROC 曲线图

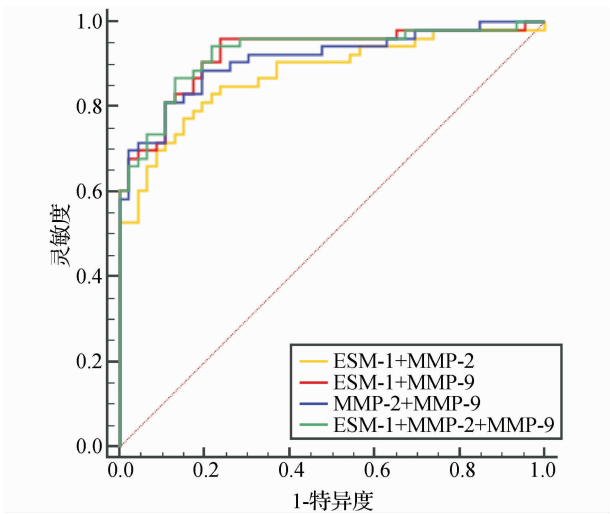


图2 ESM-1、MMP-2、MMP-9联合鉴别诊断良恶性胸腔积液的ROC曲线图

表4 ESM-1、MMP-2和MMP-9联合鉴别诊断良恶性胸腔积液的ROC曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P
ESM-1 + MMP-2	0.912(0.838 ~ 0.959)	81.1	89.1	0.000
ESM-1 + MMP-9	0.877(0.796 ~ 0.934)	76.3	85.2	0.000
MMP-2 + MMP-9	0.925(0.855 ~ 0.969)	96.2	76.1	0.000
ESM-1 + MMP-2 + MMP-9	0.928(0.858 ~ 0.970)	86.8	87.0	0.000

3 讨论

3.1 引起胸腔积液的常见原因有肿瘤、结核、心力衰竭等疾病,在很长一段时间内,对于胸腔积液良恶性的鉴别诊断一直困扰着临床医师。由于良恶性胸腔积液的治疗及预后迥然不同,所以对其进行鉴别诊断具有重要的临床指导意义。但目前常用的各类检查方法都有其局限性,如细胞学检查其阳性率仅为50%左右;胸膜活检存在创伤性,阳性率为30.8%~76.0%,这些方法都不能较好满足临床需求,且临床上有20%~30%患者在常规的检测方法下仍难以明确胸腔积液的病因^[13-14]。因此,探索具有更高灵敏度和特异度的指标以进行良恶性胸腔积液的鉴别具有重要意义。

3.2 ESM-1是近年来发现的一种可溶性蛋白多糖,在调节细胞黏附、血管生成和肿瘤侵袭等过程中起着关键作用,其表达受血管生长因子、转录因子和细胞因子等多种因素的调控。ESM-1在多种肿瘤组织细胞均呈高表达,而在正常组织中表达偏低,可作为筛查恶性肿瘤的可靠标志物^[15-16]。Kim等^[5]研究发现,肾细胞癌患者血清ESM-1水平较正常组升高,并在肾细胞癌的发生、发展及转移过程中发挥着调控

作用,与患者的临床病理特征和预后有密切联系。然而,Chen等^[17]研究显示,下调ESM-1表达可以诱导癌细胞上皮-间充质转化、转移和侵袭。这与本研究结果不同,考虑可能与研究人群及标本的选择不同有关。目前国内外的研究主要针对患者的肿瘤组织、血液标本的ESM-1表达水平进行检测,鲜有研究针对胸腔积液进行研究。本研究结果显示恶性胸腔积液组的胸腔积液ESM-1表达水平显著高于良性胸腔积液组,且与患者的病理类型和T分期存在关联。

3.3 MMPs是一类依赖Zn²⁺和Ca²⁺的内切蛋白水解酶,其主要作用是降解细胞外基质及基底膜。其中MMP-2、MMP-9能够降解细胞外基质、破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,使肿瘤细胞释放入血,在许多肿瘤患者的外周血及体液中都可以发现MMP-2、MMP-9升高^[18-19]。细胞融合在癌症的发展中起着至关重要的作用,并导致涉及肿瘤转移的染色体和基因表达发生异常变化。有研究^[20]指出,在肺癌细胞与间充质干细胞的细胞融合模型中,杂种细胞显示出更强的转移能力,同时MMP-2和MMP-9的表达水平也上升。Cao等^[21]研究表明,支气管肺泡灌洗液和肺组织样本中MMP-2高表达与肺癌风险密切相关,其在预测肺部疾病的恶性方面显示出较高的灵敏度和特异度。本研究结果显示,恶性胸腔积液组的胸腔积液MMP-2和MMP-9表达水平显著高于良性胸腔积液组,且与患者的病理类型、T分期和远隔器官转移情况具有关联性,提示MMP-2和MMP-9在促进肿瘤转移、定植、生长中发挥重要作用。

3.4 另外,本研究结果还显示,ESM-1、MMP-2和MMP-9均具有鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值,其截断值分别为40.110 ng/ml、446.690 ng/ml和145.560 ng/ml,其中以MMP-2的诊断效能最优(AUC=0.894)。将其进行联合诊断,结果显示,MMP-2+MMP-9组合可获得的灵敏度最高(96.2%),ESM-1+MMP-2组合获得的特异度最高(89.1%),而ESM-1+MMP-2+MMP-9组合的诊断效能最优(AUC=0.928)。提示胸腔积液ESM-1、MMP-2和MMP-9联合检测有助于临床医师对其良恶性进行鉴别,及时调整患者治疗方案,改善预后。

综上所述,ESM-1、MMP-2和MMP-9可用于良恶性胸腔积液的鉴别诊断,三者联合检测可以提高诊断的灵敏度和特异度。但是本研究纳入样本量和肺癌病理类型较少,研究结论仍需进一步验证,ESM-1和MMPs在恶性胸腔积液发生、发展中的作用机制也有待探讨。

参考文献

- [1] 解春林,黄 韬,卜俊晖,等.胸水标志物在诊断恶性与结核性胸水中的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(6):1009-1011.
- [2] Korczynski P, Klimiuk J, Safianowska A, et al. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion[J]. Tuberculosis (Edinb), 2019,114:24-29.
- [3] Stolz L, Valenzuela J, Situ-LaCasse E, et al. Clinical and historical features of emergency department patients with pericardial effusions[J]. World J Emerg Med, 2017,8(1):29-33.
- [4] Li H, Huang L, Tang H, et al. Pleural fluid carcinoembryonic antigen as a biomarker for the discrimination of tumor-related pleural effusion [J]. Clin Respir J, 2017,11(6):881-886.
- [5] Kim KH, Lee HH, Yoon YE, et al. Clinical validation of serum endocan (ESM-1) as a potential biomarker in patients with renal cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2017,9(1):662-667.
- [6] Yang WE, Hsieh MJ, Lin CW, et al. Plasma levels of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential biomarker of oral cancer progression [J]. Int J Med Sci, 2017,14(11):1094-1100.
- [7] Rebollo J, Geliebter J, Reyes N. ESM-1 siRNA knockdown decreased migration and expression of CXCL3 in prostate cancer cells[J]. Int J Biomed Sci, 2017,13(1):35-42.
- [8] Lu GJ, Shao CJ, Zhang Y, et al. Diagnostic and prognostic values of endothelial-cell-specific molecule-1 with malignant pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017,8(30):49217-49223.
- [9] Kang YH, Ji NY, Lee CI, et al. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma[J]. Amino Acids, 2011,40(3):1003-1013.
- [10] Zhou ZB, Yang B, Li X, et al. Lysophosphatidic acid promotes expression and activation of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in THP-1 cells via Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2018,24:4861-4868.
- [11] Weiler J, Mohr M, Zänker KS, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) is involved in the TNF- α -induced fusion of human M13SV1-Cre breast epithelial cells and human MDA-MB-435-pFDR1 cancer cells[J]. Cell Commun Signal, 2018,16(1):14.
- [12] Asghar MY, Kempainen K, Lassila T, et al. Sphingosine 1-phosphate attenuates MMP2 and MMP9 in human anaplastic thyroid cancer C643 cells; importance of SIP2[J]. PLoS One, 2018,3(5):e0196992.
- [13] Liu C, Cui YL, Ding CM, et al. Diagnostic accuracy of interferon-gamma in pericardial effusions for tuberculous pericarditis: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2018,10(2):854-860.
- [14] 邹光美,黄朝任,吴博文,等.胸水生化指标联合肿瘤标志物在肺癌恶性胸水鉴别诊断中的应用价值[J].中国临床新医学,2018,11(9):895-899.
- [15] 李 群,周重昌,裴世杰,等.肉皮特异性分子 1 在头颈鳞癌中的表达及临床意义[J].浙江医学,2019,41(23):2510-2513,2524,2567.
- [16] 郭水根,唐维平,魏洪武. ESM-1 在舌鳞状细胞癌中的表达及意义[J].江西医药,2019,54(11):1479-1481.
- [17] Chen CM, Lin CL, Chiou HL, et al. Loss of endothelial cell-specific molecule 1 promotes the tumorigenicity and metastasis of prostate cancer cells through regulation of the TIMP-1/MMP-9 expression[J]. Oncotarget, 2017,8(8):13886-13897.
- [18] Fouad H, Salem H, Ellakwa DE, et al. MMP-2 and MMP-9 as prognostic markers for the early detection of urinary bladder cancer [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019,33(4):e22275.
- [19] Xu W, Xu H, Fang M, et al. MKL1 links epigenetic activation of MMP2 to ovarian cancer cell migration and invasion[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017,487(3):500-508.
- [20] Zhang LN, Kong CF, Zhao D, et al. Fusion with mesenchymal stem cells differentially affects tumorigenic and metastatic abilities of lung cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2019,234(4):3570-3582.
- [21] Cao C, Xu N, Zheng X, et al. Elevated expression of MMP-2 and TIMP-2 cooperatively correlates with risk of lung cancer[J]. Oncotarget, 2017,8(46):80560-80567.

[收稿日期 2021-03-11][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式

刘清峰,吴伟东,古佳升,等.肿瘤标志物 ESM-1 MMP-2 和 MMP-9 鉴别良恶性胸腔积液的临床意义[J].中国临床新医学,2021,14(10):1027-1031.